



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :

A61M 11/06, 15/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/45878

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

10. August 2000 (10.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/00337

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 2000 (03.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 05 285.9	3. Februar 1999 (03.02.99)	DE
199 54 107.8	2. November 1999 (02.11.99)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):  
MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE  
MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125  
Berlin (DE). FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG  
E.V. [DE/DE]; Leonrodstrasse 54, D-80636 München  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DIEDERICH, Julia, Eva  
[DE/DE]; Danziger Strasse 35, D-10435 Berlin (DE).  
KOCH, Wolfgang [DE/DE]; Wendenborsteler Strasse 35,  
D-31634 Steimbke (DE). LÖDDING, Hubert [DE/DE]; Am  
Sülterberg 19, D-31275 Lehrte (DE). RESZKA, Regina  
[DE/DE]; Goethestrasse 23, D-16341 Schwanebeck (DE).  
WINDT, Horst [DE/DE]; Celler Weg 99, D-30938 Burg-  
wedel (DE).

(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Robert-Rössle-Strasse 10,  
D-13125 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS,  
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

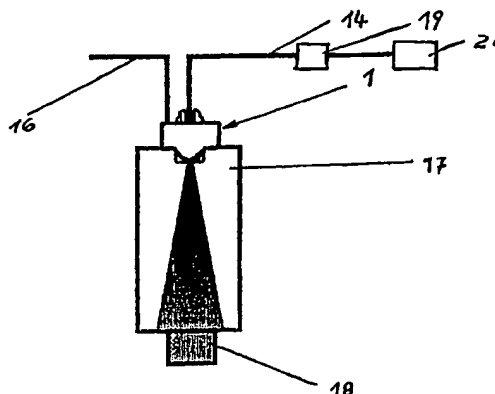
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: COMPRESSED AIR INHALER FOR PULMONARY APPLICATION OF LIPOSOMAL POWDER AEROSOLS AND  
POWDER AEROSOLS SUITABLE THEREFOR

(54) Bezeichnung: DRUCKLUFTINHALATOR ZUR PULMONALEN APPLIKATION LIPOSOMALEN PULVER-AEROSOLS SOWIE  
DAFÜR GEEIGNETE PULVER-AEROSOLE

(57) Abstract

The invention relates to a compressed air inhaler for the pulmonary application of a liposomal powder aerosol that carries active agents or is uncharged. The aim of the invention is to provide an inhaler by means of which the pulmonary application of especially liposomes that carry active agents is possible without forced breathing manoeuvres and by means of which the active agent can be transferred to the desired place of action in a sufficient amount without the active agent escaping. To this end, said compressed air inhaler comprises a receptacle (20) for the aqueous dispersion of liposomes. The liposomes carrying the active agents are dispersed in water in said receptacle. The receptacle is connected to an atomising nozzle (1) and to a drying unit (17) via a device that doses liquids (19), whereby the drying unit can be an atomising chamber for spray drying the liposomes. An outlet (18) and a mouth piece are joined to said drying unit. The atomising nozzle (1) is provided with separate supply channels (14, 16) for the compressed air and the dispersion of the liposomes (fig.1). The invention also relates to a novel powder aerosol consisting of liposomes or nanoparticles.



#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation eines wirkstofftragenden oder eines unbeladenen liposomalen Pulver-Aerosols. Die Aufgabe der Erfindung, einen Inhalator zur Verfügung zu stellen, mit dem die pulmonale Applikation von insbesondere wirkstoff-tragenden Liposomen ohne forcierte Atemmanöver ermöglicht wird und mit dem der Wirkstoff in ausreichender Menge an den gewünschten Wirkort gebracht werden kann, ohne daß der Wirkstoff austritt, wird dadurch gelöst, daß der Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation eines liposomalen Pulver-Aerosols, ein Behältnis (20) für eine wäßrige Liposomendispersion, in welchem die wirkstoff-tragenden Liposomen in Wasser dispergiert sind, das über eine Flüssigkeitsdosiereinrichtung (19) mit einer Zerstäuberdüse (1) und mit einer Trocknungseinheit (17) wie Vernebelungskammer zur Sprühtrocknung der Liposomen verbunden ist, an die sich ein Ausgang (18) wie Mundstück anschließt, wobei die Zerstäuberdüse (1) getrennte Zuführungen (14, 16) für die Druckluft und die Liposomendispersion aufweist, umfaßt (Fig. 1). Gegenstand der Erfindung ist ferner ein neuartiges Pulver-Aerosol, bestehend aus Liposomen oder Nanopartikeln.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## **Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation liposomalen Pulver-Aerosols sowie dafür geeignete Pulver-Aerosole**

Die Erfindung betrifft einen Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation eines wirkstoff-tragenden oder eines unbeladenen liposomalen Pulver-Aerosols.

Die Erfindung ist vorzugsweise zur Anwendung auf wirkstoff-tragende liposomale Pulver-Aerosole bestimmt. Die Erfindung ist jedoch ebenso anwendbar auf unbeladene Liposome, zum Beispiel auf Liposome aus speziellen Lipiden wie Surfactant-Lipiden, die selbst Wirkstoffe darstellen können.

Gegenstand der Erfindung sind ferner die wirkstoff-tragenden bzw. unbeladenen Pulver-Aerosole, die in dem Druckluftinhalator zur Anwendung kommen können.

Liposomen gewinnen als Applikationsform für Wirkstoffe zunehmend an Bedeutung. Um die physikalische Stabilität sowie die Haltbarkeit von Liposomen zu verbessern und den eingekapselten Wirkstoff zu erhalten, werden wirkstofftragende Liposomenformulierungen lyophilisiert. Allerdings sind diese Liposomenlyophilisate hygroskopisch und bereiten dadurch bei der Applikation Schwierigkeiten, wenn sie als Trockenpulver gegeben werden sollen. Die Lagerung von Liposomenlyophilisaten ist immer dann problematisch, wenn sie nicht unter Vakuum im verschlossenen Gefäß erfolgen kann. Zur Applikation werden die Lyophilisate mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung rekonstituiert und beispielsweise als intravenöse Injektion gegeben. Es ist auch möglich, die Liposomenlyophilisate zu verkapseln oder zu Tabletten zu verpressen, um orale Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen.

Zur Behandlung von broncho-pulmonalen Erkrankungen, wie zum Beispiel Asthma, Bronchitis oder Lungenkrebs können wirkstofftragende Liposome ebenfalls Anwendung finden.

Die bisherigen Ergebnisse zur Verwendung von Liposomen zur Arzneistoffanreicherung in der Lunge sind vielversprechend. Durch die liposomenvermittelte pulmonale Arzneistoffapplikation wird die Verweildauer des Wirkstoffs in der Lunge verlängert und bei deutlicher Reduktion der extrapulmonalen Nebenwirkungen die therapeutische Effizienz erhöht. Die verlängerte Retentionszeit der Liposomen in den Atemwegen beeinflusst merklich die Pharmakokinetik des verkapselten Materials. Es kommt zu erhöhten lokalen

Konzentrationen bei reduziertem Wirkstoffspiegel außerhalb der Lunge. Toxizitätsuntersuchungen zeigen bei chronischer Inhalation keine histologischen Veränderungen der Lunge in vivo sowie keine toxischen Effekte an gesunden Probanden, was eine gute Verträglichkeit der pulmonalen Applikation von Liposomen demonstriert.

So beschreibt beispielsweise die US 4.895.719 trockene Liposomen-Pulver, die durch Sprühtrocknung hergestellt, in Fluorkohlenwasserstoffen, die gleichzeitig als Treibgas dienen, suspendiert und unter Druck zerstäubt und inhaliert werden. Das Treibgas verdampft im Gerät und in der Mundhöhle. Durch den Abatmungsvorgang ist die Luft im Gerät und in der Mundhöhle wasserdampfgesättigt, und das Treibgas wird aufgrund der Hygroskopizität der Formulierung sofort durch Wasser ersetzt, so in diesem Fall ein wäßriges Aerosol inhaliert wird.

In der EP 0 223 831 B1 wird ein System zur Applikation eines wasserlöslichen Arzneimittels an den Atemtrakt beschrieben, welches Liposome zur Einkapselung des Arzneimittels verwendet und eine nicht näher beschriebene Vorrichtung zum Zerstäuben einer definierten Liposommengemischs mittels Ultraschall oder pneumatisch zur Inhalation vorsieht.

Die Generation liposomaler Aerosolformulierungen ist nicht unproblematisch. Bei der Verwendung beispielsweise eines Ultraschallverneblers kommt es zu einem fortschreitenden Anstieg der Temperatur des Aerosols in der sogenannten "holding chamber". Dieser Temperaturanstieg verursacht eine Freigabe des verkapselten Materials in Abhängigkeit von der Phasenübergangstemperatur der verwendeten Lipide. In Studien, in denen das liposomale Aerosol mit Hilfe von medizinischen Druckluftverneblern generiert wird, konnte ebenfalls eine Freisetzung des Wirkstoffes beobachtet werden. Dieses Phänomen wird auf die Scherkräfte während der Vernebelung zurückgeführt. Dieser Effekt ist in herkömmlichen medizinischen Druckluftverneblern besonders ausgeprägt, da die als inhalierbares Aerosol freizusetzende Liposomensuspension viele Vernebelungszyklen durchlaufen muß, da bei der Tropfenbildung nur ein geringer inhalierbarer Anteil entsteht und ausgetragen wird. Der Rest wird im Gerät abgeschieden und einer erneuten Vernebelung zugeführt.

Im herkömmlichen Vernebler ist der Energie-Eintrag nicht sehr effektiv, so daß ein großer Anteil an großen, nicht inhalierbaren Tropfen entsteht. Diese Tropfen fließen zurück ins Reservoir. Im Durchschnitt rezirkuliert die Liposomendispersion mehr als zehnmal und wird jedes Mal erneut dispergiert, bevor sie den Vernebler als abatembares Aerosol verläßt. Der wiederholte Dispergierprozeß, kann besonders für Substanzen, die anfällig gegen mechanische Belastung sind, Stabilitätsprobleme verursachen. Während des Verne-

belungsprozesses verdampft eine erhebliche Menge an Wasser aus der Liposomendispersion, da die Vernebelungsluft trocken ist und die Aerosoltröpfchen mit einer großen Oberfläche die Verdampfung begünstigen. Die Liposomenkonzentration erhöht sich daher im Laufe der Vernebelungszeit und demzufolge auch die inhalierte Dosis. Eine Gleichförmigkeit der Dosis ist daher für Liposomen im herkömmlichen Vernebler nur schwer möglich. Die Effizienz des inhalierten therapeutischen Aerosols hängt von verschiedenen Faktoren ab, die überwiegend im Zusammenhang mit der Teilchengröße des Aerosols stehen. Handelsübliche Vernebler generieren im Mittel eine Tröpfchengröße von  $5\text{ }\mu\text{m}$ . Ein solches Aerosol wird in den oberen Atemwegen deponiert. Da sich jedoch zahlreiche bronchopulmonale Erkrankungen in tieferen Lungenbereichen manifestieren, wäre es wünschenswert, das Teilchengrößenspektrum adaptieren zu können.

Bekannt sind auch Trockenpulverinhalatoren (dpi, dry powder inhaler), die die Inhalation von trockenen Liposomen-Pulvern durch tiefes Einatmen erfordern. Ein solcher Trockenpulverinhalator ist in US 4.895.719 (Fig. 6) dargestellt. Diese Applikationsform hat den Nachteil, daß die an Atemwegserkrankungen leidenden Patienten zu forcierten Atemmanövern fähig sein müssen, um das Pulver einatmen zu können. Auch besteht - bedingt durch die Hygroskopizität der trockenen Liposomen - die Gefahr der Aggregation des Liposomenpulvers und möglicherweise der Freigabe des Wirkstoffes, wodurch eine genaue Dosierung nicht mehr möglich ist. Durch die Aggregation des Liposomenpulvers erhöht sich die Teilchengröße und damit ändert sich das Depositionsmuster der Liposome. Es werden nicht mehr die Bereiche der Lunge erreicht, in denen die Wirkung stattfinden soll. Die Folge ist eine ungenügende Dosierung und Wirkung.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, einen Inhalator zur Verfügung zu stellen, mit dem die pulmonale Applikation von Liposomen ohne forcierte Atemmanöver ermöglicht wird und mit dem der Wirkstoff in ausreichender Menge an den gewünschten Wirkort gebracht werden kann, ohne daß der Wirkstoff austritt.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung bestand darin, geeignete Aerosolformulierungen zur Applikation in diesem Inhalator zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch einen Druckluftinhalator gemäß den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Danach umfaßt der Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation eines wirkstofftragenden oder eines unbeladenen liposomalen Pulver-Aerosols, ein Behältnis für eine wäßrige Liposomendispersion, in welchem die Liposomen in Wasser dispergiert sind, das über eine Pumpe mit einer Zerstäuberdüse und mit einer Trocknungseinheit wie Vernebelungskammer zur Sprühtrocknung der Liposomen verbunden ist, an

die sich ein Mundstück anschließt, wobei die Zerstäuberdüse getrennte Zuführungen für die Druckluft und die Liposomendispersion aufweist.

Der Drucklufterhalator nach der Erfindung erlaubt, ausgehend von einer wäßrigen Liposomendispersion, die in vivo-Erzeugung eines Pulver-Aerosols, so daß zum einen keine forcierten Atemmanöver des Patienten notwendig sind und zum anderen keine Probleme im Handling des trockenen Liposomen-Pulvers entstehen. Die wäßrige Liposomen-Dispersion weist eine geringe Toxizität und eine hohe Stabilität der Liposomen im Vergleich zu organischen Medien auf und ist leicht herzustellen mit der Möglichkeit zum Scaling Up.

Vorteilhaft ist es, daß nach der Erfindung kein gesondertes Treibgas benötigt wird und daß die Aerosol-Pulver-Partikel entsprechend den individuellen Gegebenheiten in der Größe regulierbar sind.

Im Gegensatz zu den bekannten Inhalatoren kommt es zu keiner Mehrfachvernebelung. Alles, was versprüht wird, wird auch in situ zu Pulver getrocknet und sofort eingeatmet, die Liposomen zirkulieren nicht im Inhalator. Die Formulierung ist keinem erhöhten Streß unterworfen.

Zweckmäßige Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen beschrieben. Die Erfindung wird nachfolgend in einem Ausführungsbeispiel eines Drucklufterhalators anhand einer Zeichnung näher erläutert. In der Zeichnung zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung eines Drucklufterhalators nach der Erfindung und

Fig. 2 die schematische Schnittdarstellung eines Düsenkörpers im Drucklufterhalator gemäß Fig. 1.

Entsprechend der Darstellung in der Fig. 1 besteht der Drucklufterhalator im wesentlichen aus einem Düsenkörper 1 mit einer Druckluft-Zuführung 16 und einer Flüssigkeits-Zuführung 14, aus einem Ausgleichs- und Trocknungsgefäß (Vernebelungskammer) 17 und einem Aerosolausgang (Mundstück) 18. Die Flüssigkeits-Zuführung 14 ist mit einer Flüssigkeitsdosiereinrichtung 19 und einem Behältnis 20 für die wäßrige Liposomendispersion verbunden.

Zur Druckeinstellung ist die Zuführung 16 mit einem nicht dargestellten Druckminderer verbunden.

Der Düsenkörper 1 bildet eine Zweistoffdüse, in der die zugeführte Flüssigkeit mit Hilfe der zugeführten, in der Höhe des Druckes regulierbaren Druckluft vernebelt wird. Der Wirkstoff ist in der Regel in der zugeführten Flüssigkeit, zum Beispiel Wasser oder Äthanol, gelöst und liegt im vorliegenden Fall (Liposome) als Dispersion vor. Der Luftdurchsatz und der Flüssigkeitsdurchsatz können voneinander unabhängig eingestellt werden.

Der Düsenkörper 1 besteht gemäß der Darstellung in der Fig. 2 im wesentlichen aus einem zentralen Hohlraum 2, in den konzentrisch ein Injektionskörper 3 eingebracht ist, der eine zentrale Bohrung 4 zur Zuführung der Flüssigkeit aufweist und von einer Austrittsöffnung 5 des Düsenkörpers 1 über eine Fixierschraube 15 justierbar beabstandet ist, und der eine ringförmige Bohrung 6 mit Austrittsöffnungen 7 in den Hohlraum 2 des Düsenkörpers 1 aufweist.

In einer der Seiten 8 des Düsenkörpers 1 ist eine Zuführung 9 für die Druckluft parallel zur Wandung 10 eingebracht, die auf eine dazu senkrechte Bohrung 11 stößt, welche mit der ringförmigen Bohrung 6 des Injektionskörpers 2 in Verbindung steht. Die Bohrung 11 ist mit einem Blindstopfen 12 nach außen verschlossen. Die Druckluft wird über z. B. eine Schlaucholive 13 in die Druckluftzuführung 16 eingeleitet.

Die Tropfengröße am Eintritt in das Trocknungsgefäß 17 kann durch Variation des Druckes der zugeführten Luft und durch die Wahl des Durchmessers der Flüssigkeitskapillare (Austrittsöffnung 5 in Fig. 2) eingestellt werden. Bei einem niedrig eingestellten Luftdruck von beispielsweise  $p = 0,8$  bar entstehen im Trocknungsgefäß 17 mittlere Tropfendurchmesser von  $8 \mu\text{m}$ , bei einem eingestellten Druck von  $p = 5$  bar entstehen mittlere Tropfendurchmesser von  $4 \mu\text{m}$ .

Darüber hinaus können in einer weiteren Variante durch die Integration eines Virtualimpaktors die generierten Tropfen von der Zerstäubungsluft vor Eintritt in das Trocknungsgefäß 17 abgetrennt werden.

Durch das Verdampfen der zugeführten Flüssigkeit in der Trocknungskammer 17, die in der Regel Wasser oder Äthanol ist, und die als Lösungsmittel für den Wirkstoff oder als Dispergiermedium für die Liposome fungiert, erfahren die Nebeltröpfchen eine Durchmesserreduktion bis zur vollständigen Eintrocknung. Der Zusammenhang zwischen der Größe des trockenen Teilchens am Ausgang des Trocknungsgefäßes 17 nach Fig. 1, also am Aerosolausgang 18, ist durch die folgende Beziehung gegeben:

$$d_{tr} = c^{1/3} d_{prim}$$

wobei bedeuten

$d_{tr}$  = Durchmesser des trockenen Teilchens am Aerosolausgang 18,

$d_{prim}$  = Durchmesser des zugehörigen Primärtropfens am Eingang des Trocknungsgefäßes 17,

$c$  = Massenkonzentration des Wirkstoffs ( Dispersionskonzentration der Liposomen in der wäßrigen Lösung).

Bei einer einprozentigen Lösung ergibt sich also eine Durchmesserreduktion um den Faktor 4,6.

Durch Veränderung des Druckes der zugeführten Luft können am Ausgang der Trocknungskammer 17 des Inhalators (Aerosolausgang 18, zum Beispiel ein Mundstück) Partikel mit der mittleren Größe von beispielsweise 1,7  $\mu\text{m}$  oder bei höherem eingestellten Druck von beispielsweise 0,9  $\mu\text{m}$  austreten.

Das Trocknungsgefäß 17 (bzw. Verdampfungsgefäß) ist so dimensioniert, daß eine vollständige Verdampfung ohne nennenswerte Tröpfchenverluste an den Wandungen gewährleistet ist.

Um eine vollständige Verdampfung und damit Trocknung zu erzielen, ist ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Flüssigkeitsdurchsatz und dem Druckluftdurchsatz einzustellen, welches durch die Aufnahmefähigkeit der Druckluft für die Flüssigkeit (zum Beispiel Wasser oder Äthanoldampf) bestimmt ist.

In einer bevorzugten Ausführungsvariante ist das Trocknungsgefäß 17 für einen erhöhten Flüssigkeitsdurchsatz zur Trocknung des Nebels mit semipermeablen Membranen ausgestattet. Auf der Außenseite dieser Membran(en) befindet sich ggf. ein Trocknungsmittel zur Aufnahme des Wasserdampfes. In einer anderen Variante wird die Membran außen-seitig mit trockener Luft umspült.

Eine optimale hohe Wirkstoffaerosolkonzentration wird durch die voneinander unabhängige Einstellung des Flüssigkeits- und Druckluftstromes erzielt.



Die Flüssigkeit wird nur einmal dem Dispergierprozeß unterzogen. Eine Rezirkulation der Dispersion und eine damit verbundene Konzentrationsanreicherung bzw. eine strukturelle Veränderung der Wirkstoffpartikel durch wiederholte Einwirkung hoher Scherkräfte wird vermieden. Die Tropfen werden unmittelbar nach ihrer Erzeugung getrocknet.

Der Druckluftinhalator ist als Taschengerät zur bequemen Anwendung durch den Patienten an beliebigen Orten vorgesehen. Dabei kann die Vernebelungskammer 17 in ihrer Funktion als Trocknungsstrecke sehr klein ausgeführt sein, zum Beispiel als Schlauch.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, indem der erfindungsgemäße Druckluftinhalator angewendet wird.

Gegenstand der Erfindung sind ferner liposomale und nanopartikuläre Pulver-Aerosole gemäß den Ansprüchen 7-27.

Diese Pulver-Aerosole haben folgende Eigenschaften: Es handelt sich um ein trockenes Pulver ohne Anwesenheit eines Kryoprotektors. Die einzelnen Pulverpartikel sind sphärisch und haben eine amorphe oder kristalline Struktur. Sie sind in ihrer Größe variabel von 0,5 – 10  $\mu\text{m}$ . Dadurch kann der Depositionsort auf eine bestimmte Lungentiefe entsprechend der zu behandelnden Erkrankung festgelegt werden. Sie bestehen aus trockenen lockeren Liposomen- bzw. Nanopartikelaggregaten oder aus einzelnen Liposomen bzw. Nanopartikeln.

Die Zusammensetzung des Pulver-Aerosols kann in weiten Bereichen variieren. Liposomales Pulver-Aerosol besteht z.B. neben dem Wirkstoff aus Phospholipiden und Cholesterol in wechselnden Mengenverhältnissen, aus natürlichem oder artifiziellm Lungensurfactant oder aus kationischen Amphiphilen. Die verwendeten Liposome können z.B. große multilamellare Vesikel (MLV), hergestellt unter anderem durch Homogenisation mit und ohne Hochdruck oder kleine unilamellare Vesikel (SUV), unter anderem hergestellt durch Beschallung sein. Nanopartikuläres Pulver-Aerosol besteht z.B. aus Wirkstoffkristallen oder aus wirkstoffbeladenen Polymerpartikeln. Als Polymere können unter anderem verwendet werden: Polymethakrylat, Polycyanoakrylat, Polyglykolat, Polylactat, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginat, Gelatine einzeln oder in variablen Mischungsverhältnissen. Die Liposomen bzw. Nanopartikel können oberflächenmodifiziert sein z.B. mit Polyethylenglykol, Plasma- oder Surfactantassoziierten Proteinen oder mit Antikörperfragmenten.

Die Erfindung kann zur Behandlung aller bekannten Atemwegserkrankungen beladen mit dem entsprechenden Wirkstoff verwendet werden. Als Wirkstoffe sind anzusehen alle konventionellen Arzneistoffe sowie genetisches Material. Liposomales Pulver-Aerosol ohne Wirkstoff kann verwendet werden zur Substitutionstherapie von Lungensurfactant z.B. bei der Behandlung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen oder der Schocklunge. Die liposomalen und nanopartikulären Pulver-Aerosole werden hergestellt, indem man die Liposomen bzw. die Nanopartikel-Dispersion zusammen mit Druckluft über eine Zweistoffdüse in einem Zylinder vernebelt (wie vorn beschrieben).

Durch Variation der Dispersionskonzentration und des Primärtropfenspektrums, beispielsweise über den Verneblungsdruck, kann die mittlere Aerosolpartikelgröße eingestellt werden. Insbesondere kann der Durchmesser den gewünschten Erfordernissen bei der Applikation im Versuchstier bzw. am Menschen entsprechend eingestellt werden. Dadurch kann der inhalierte Arzneistoff quantitativ reproduzierbar, homogen und mit hoher Effizienz deponiert werden. Will man bei der Humanapplikation eine systemische Wirkung erzielen, so ist es vorteilhaft, die mittlere Partikelgröße auf einen Wert von ca. 1  $\mu\text{m}$  einzustellen, um eine optimale Partikeldeposition im Alveolarbereich der Lunge zu erreichen und somit die große Oberfläche der Gas-Epithel-Grenzfläche für die Wirkstoffaufnahme zu nutzen. Für Anwendungen zur lokalen Therapie von Bronchialerkrankungen ist es vorteilhafter, die Partikel im peripheren Lungenbereich zu deponieren. Hierfür sind Partikel im Größenbereich zwischen 3 und 5  $\mu\text{m}$  optimal.

Partikelgrößen von ca. 1  $\mu\text{m}$  ergeben sich bei Verwendung eines Verneblungsdrucks von 3 bar und einer Dispersionskonzentration von 0.5%. Bei niedrigeren Verneblungsdrücken und Erhöhung der Dispersionskonzentration beispielsweise durch Erhöhung der Liposomenkonzentration oder durch Zugabe von Hilfsstoffen (Laktose) kann die mittlere Partikelgröße zu größeren Werten hin verschoben werden.

Die Erfindung stellt eine Methode zur Verfügung, mit der der inhalierte Arzneistoff quantitativ reproduzierbar und homogen deponiert werden kann.

Es ist selbstverständlich und gehört auch zum Umfang der Erfindung, daß die beschriebenen Pulver-Aerosole auch unabhängig von dem erfindungsgemäßen Inhalator eingesetzt werden können.

Eigene Ergebnisse:

Bisher wurde liposomales Pulver-Aerosol folgender Zusammensetzung erfolgreich hergestellt:

1. Hydriertes Soja-Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,25  
SUV's hergestellt mit Ultrabeschallung  
Mittlere Teilchengröße der Liposome: 121 nm  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 1.02  $\mu\text{m}$
2. Hydriertes Soja-Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,25  
MLV's hergestellt Durch Homogenisation  
Mittlere Teilchengröße der Liposome: 1,5  $\mu\text{m}$   
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 1.03  $\mu\text{m}$
3. Hydriertes Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol und Polyethylenglykol im molaren Verhältnis 1:1:0,1  
MLV's hergestellt durch Schütteln des dispergierten Lipidfilms  
Mittlere Teilchengröße der Liposome: 15  $\mu\text{m}$   
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.7  $\mu\text{m}$
4. Hydriertes Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol und Polyethylenglykol im molaren Verhältnis 1:1:0,1  
SUV's hergestellt mit Ultrabeschallung  
Mittlere Teilchengröße der Liposome: 100 nm  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.8  $\mu\text{m}$
5. Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,5 beladen mit 5,6-Carboxyfluorescein  
SUV's hergestellt mit Ultrabeschallung  
Mittlere Teilchengröße der Liposome: 80 nm  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.8  $\mu\text{m}$
6. DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.6  $\mu\text{m}$
7. DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3 komplexiert mit Protaminsulfat  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.7  $\mu\text{m}$
8. DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3 komplexiert mit Poly-L-Lysin  
Mittlere Teilchengröße des Aerosols: 0.6  $\mu\text{m}$

Die Rezeptur Nr. 5 wurde im in vivo Versuch zur Benebelung von 3 BDF1 Mäusen eingesetzt. Die Versuchstiere wurden über einen Zeitraum von 60 Minuten behandelt. Das Aerosol wurde gut vertragen. Insgesamt wurden im Versuch 385 ng/l Carboxyfluorescein vernebelt. Die Konzentration in den einzelnen Organen der Versuchstiere ist im folgenden aufgelistet:

Maus Nr:	Organe	Organgewicht mg	in CF-Gehalt in ng/mg Gewebe
1	Trachea	4,6	0,027
	Rechte Lungenlappen	35,18	0,095
	Linker Lungenlappen	33,55	0,074
2	Trachea	16,58	0,068
	Rechte Lungenlappen	45,68	0,068
	Linker Lungenlappen	66,59	0,039
3	Trachea	2,53	0,072
	Rechte Lungenlappen	40,14	0,085
	Linker Lungenlappen	65,91	0,032

#### Bezugszeichenliste

- 1     Düsenkörper
- 2     Hohlraum
- 3     Injektionskörper
- 4     Bohrung
- 5     Austrittsöffnung
- 6     ringförmige Bohrung
- 7     Austrittsöffnung
- 8     Seite von 1
- 9     Zuführung
- 10    Wandung
- 11    senkrechte Bohrung
- 12    Blindstopfen
- 13    Schlaucholive
- 14    Flüssigkeitsanschluß
- 15    Fixierschraube
- 16    Druckluftzuführung
- 17    Trocknungsgefäß (Vernebelungskammer)
- 18    Aerosolausgang (Mundstück)
- 19    Flüssigkeitsdosiereinrichtung
- 20    Behältnis

## Patentansprüche

1. Druckluftinhalator zur pulmonalen Applikation eines liposomalen Pulver-Aerosols, umfassend ein Behältnis (20) für eine wäßrige Liposomendispersion, in welchem die Liposomen in Wasser dispergiert sind, das über eine Flüssigkeitsdosiereinrichtung (19) mit einer Zerstäuberdüse (1) und mit einer Trocknungseinheit (17) wie Vernebelungskammer zur Sprühtrocknung der Liposomen verbunden ist, an die sich ein Ausgang (18) wie Mundstück anschließt, wobei die Zerstäuberdüse (1) getrennte Zuführungen (14,16) für die Druckluft und die Liposomendispersion aufweist.
2. Druckluftinhalator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zerstäuberdüse aus einem Düsenkörper (1) besteht, der einen zentralen Hohlraum (2) aufweist, in den konzentrisch ein Injektionskörper (3) eingebracht ist, der eine zentrale Bohrung (4) zur Zuführung der Liposomendispersion aufweist und von einer Austrittsöffnung (5) des Düsenkörpers (1) justierbar beabstandet ist, und der eine ringförmige Bohrung (6) mit Austrittsöffnungen (7) in den Hohlraum (2) des Düsenkörpers (1) aufweist ' und daß in einer der Seiten (8) des Düsenkörpers (1) eine Zuführung (9) für die Druckluft parallel zur Wandung (10) eingebracht ist, die auf eine dazu senkrechte Bohrung (11) stößt, welche mit der ringförmigen Bohrung (6) des Injektionskörpers (2) in Verbindung steht.
3. Druckluftinhalator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknungseinheit (17) semipermeable Membranen aufweist, die ggf. außenseitig mit einem Trocknungsmittel versehen sind.
4. Druckluftinhalator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Virtualimpaktor integriert ist, wodurch die generierten Tropfen von der Zerstäubungsluft vor Eintritt in die Trocknungseinheit (17) abgetrennt werden.
5. Druckluftinhalator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Druckluftzufuhr und die Flüssigkeitszufuhr voneinander unabhängig einstellbar sind.
6. Verfahren zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Druckluftinhalator gemäß der Ansprüche 1 bis 5 eingesetzt wird.
7. Pulver-Aerosol, bestehend aus Liposomen und/oder Nanopartikeln und gekennzeichnet durch
  - Abwesenheit von Feuchtigkeit
  - Abwesenheit eines Kryoprotektors

- sphärische Partikelform
- amorphe oder kristalline Struktur und
- eine Partikelgröße von 0,5 bis 10  $\mu\text{m}$

8. Pulver-Aerosol nach Anspruch 7 zur Behandlung der Trachea und der großen Bronchien, gekennzeichnet durch eine Partikelgröße von 5-10  $\mu\text{m}$ .
9. Pulver-Aerosol nach Anspruch 7 zur Behandlung der kleinen Bronchien, gekennzeichnet durch eine Partikelgröße von 3-5  $\mu\text{m}$ .
10. Pulver-Aerosol nach Anspruch 7 zur Behandlung der Bronchiolen und Alveolen, gekennzeichnet durch eine Partikelgröße von 0,5-3  $\mu\text{m}$ .
11. Pulver-Aerosol, bestehend aus Liposomen und/oder Nanopartikeln und hergestellt durch Druckluftvernebelung von Liposomen und/oder einer Nanopartikel-Dispersion über eine Zweistoffdüse bei einem Verneblungsdruck von 1-5 bar und einer Dispersionskonzentration von 0,2 - 1 %.
12. Pulver-Aerosol nach Anspruch 7 - 11, gekennzeichnet dadurch, daß es einen Wirkstoff enthält.
13. Pulver-Aerosol nach Anspruch 12, gekennzeichnet dadurch, daß es einen Wirkstoff zur Behandlung von Atemwegserkrankungen enthält.
14. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend Phospholipide, Cholesterol, natürliches oder artifizielles Lungensurfactant oder kationische Amphiphile sowie Wirkstoff.
15. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend große multilamellare Vesikel (MLV) oder kleine unilamellare Vesikel (SUV) als Liposomen.
16. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend hydriertes Soja-Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,25 sowie SUV's hergestellt mit Ultraschallung.
17. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend hydriertes Soja-Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,25 sowie MLV's hergestellt durch Homogenisation.

18. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend hydriertes Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol und Polyethylenglykol im molaren Verhältnis 1:1:0,1 sowie MLV's hergestellt durch Schütteln des dispergierten Lipidfilms.
19. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend hydriertes Soja-Phosphatidylcholin, Cholesterol und Polyethylenglykol im molaren Verhältnis 1:1:0,1 sowie SUV's hergestellt mit Ultraschallung.
20. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend Phosphatidylcholin und Cholesterol im molaren Verhältnis 1:0,5 beladen mit 5,6-Carboxyfluorescein sowie SUV's hergestellt mit Ultraschallung.
21. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3.
22. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3 komplexiert mit Protaminsulfat.
23. Liposomales Pulver-Aerosol, enthaltend DAC-Chol und DOPE im gewichtsmäßigen Verhältnis von 2:3 komplexiert mit Poly-L-Lysin.
24. Nanopartikuläres Pulver-Aerosol, bestehend ausschließlich aus Wirkstoffkristallen.
25. Nanopartikuläres Pulver-Aerosol, bestehend aus wirkstoffbeladenen Polymerpartikeln.
26. Nanopartikuläres Pulver-Aerosol nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymere Polymethakrylat, Polycyanoakrylat, Polyglykolat, Polylactat, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginat, Gelatine einzeln oder in variablen Mischungsverhältnissen verwendet werden.
27. Pulver-Aerosol nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Liposomen bzw. Nanopartikel oberflächenmodifiziert sind, z.B. mit Polyethylenglykol, Plasma- oder Surfactantassoziierten Proteinen oder mit Antikörperfragmenten.

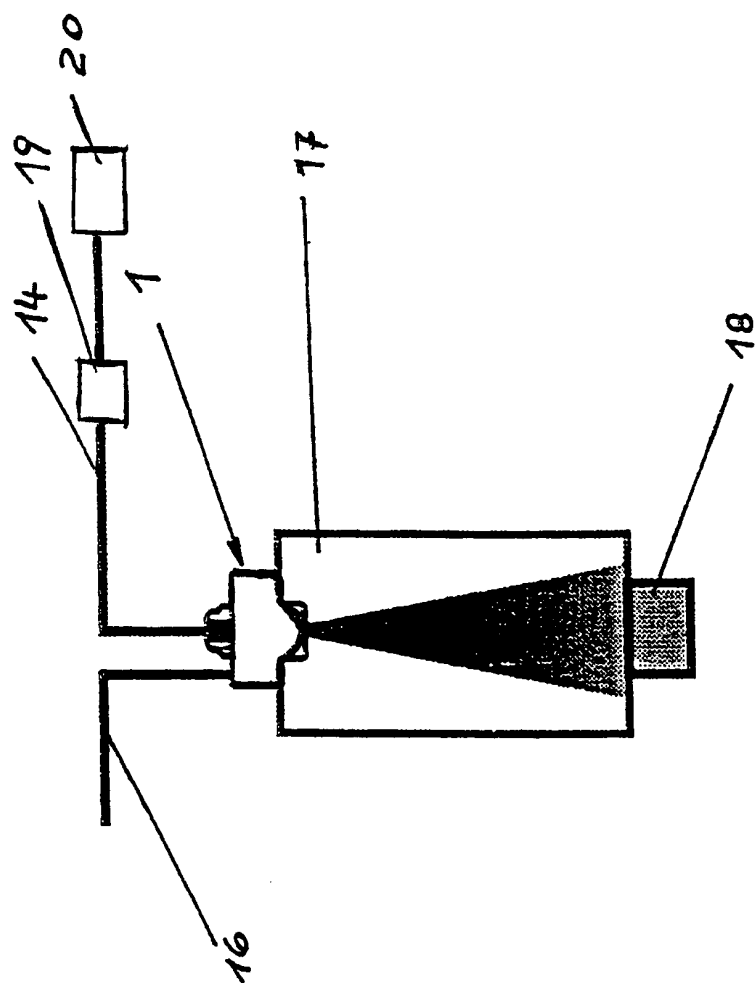
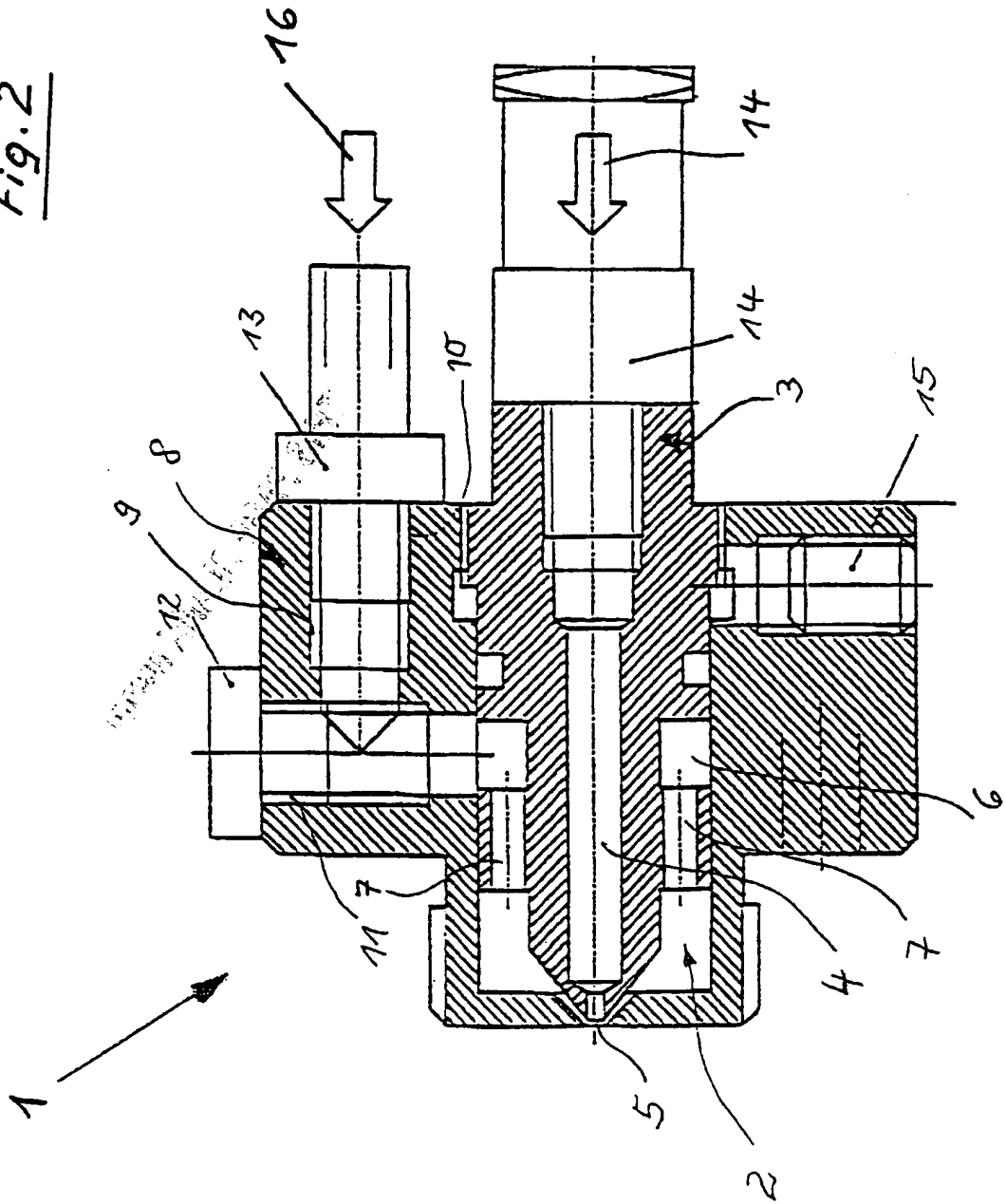


Fig. 1



Fig. 2



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**